

Заславский Д.В.¹, Сыдилов А.А.², Гарюткина Л.В.¹, Большакова Е.С.¹, Манылова Е.С.¹,
Минеева О.К.¹, Дроздова Л.Н.¹, Артыкова А.А.¹, Козлова Д.В.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Zaslavsky D.¹, Sidikov A.², Garyutkina L.¹, Bolshakova E.¹, Manylova E.¹, Mineeva O.¹, Drozdova L.¹,
Artykova A.¹, Kozlova D.¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Клинико-морфологические критерии ограниченной склеродермии

Clinical and Histological Criteria of Localized Scleroderma

Резюме

Введение. В дебюте морфеа может иметь неспецифическую клиническую и гистологическую картину. Ранняя верификация диагноза позволит вовремя начать терапию пациента и избежать инвалидизирующих осложнений заболевания.

Цель. Составление клинико-морфологической корреляции для пациентов с морфеа в эритематозной и фиброзной стадиях для выявления характерных гистологических признаков и улучшения диагностического алгоритма.

Материалы и методы. Участниками исследования были 40 пациентов с ограниченной склеродермией. Всем был проведен объективный осмотр и биопсия с последующим гистологическим исследованием. На основании длительности заболевания пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 20 пациентов с манифестацией заболевания не более 2 месяцев, вторую группу составили пациенты с более длительным анамнезом. Всем пациентам была проведена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием.

Результаты. У пациентов первой группы как клинически, так и гистологически преобладали воспалительные изменения, однако стоит отметить, что фиброзные изменения стартовали уже в дебюте заболевания. У пациентов второй группы были зарегистрированы более выраженные фиброзные изменения в виде сглаженности кожи, отсутствия волосных фолликулов, выраженного пальпируемого уплотнения в центральной части очага поражения и окраски цвета слоновой кости. Гистологически данные изменения соответствовали сглаженности дермо-эпидермального сочленения, гипоплазии/атрофии эпидермиса, придатков кожи, а также выраженной дегенерации коллагеновых волокон по всей толще ретикулярной дермы.

Выводы. Можно сделать вывод о малой специфичности клинических и гистологических признаков морфеа в дебюте. Оценка совокупности клинических и гистологических изменений пациентов в начальной стадии заболевания более информативна и способна повысить точность верификации диагноза, что даст возможность как можно быстрее приступить к терапии пациента, взять течение заболевания под контроль и исключить возможность развития инвалидизирующих осложнений.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, гистологическое исследование, клинико-морфологическая корреляция.

Abstract

Background. Clinical and histological features of morphea in the debut are nonspecific. Early verification of the diagnosis will allow to take control of the disease course and avoid disabling complications.

Purpose. Our study was devoted to the compilation of clinical and morphological correlation for patients with morphea in the erythematous and fibrous stages to identify characteristic histological signs and improve the diagnostic algorithm.

Materials and methods. The study participants were 40 patients with morphea. All patients underwent an objective examination and biopsy followed by histological assay. Based on the duration of the disease, the patients were divided into 2 groups: the first group included 20 patients with a manifestation of the disease no more than 2 months, and the second group consisted of patients with a longer anamnesis. All patients underwent skin biopsy followed by histological assay.

Results. In patients of the first group, both clinically and histologically, inflammatory changes prevailed, however, it should be noted that fibrotic changes started already at the onset of the disease. In patients of the second group, more pronounced fibrotic changes were recorded in the form of skin smoothness, absence of hair follicles, pronounced palpable induration in the central part of the lesion, and ivory color. Histologically, these changes corresponded to the smoothness of the dermo-epidermal junction, hypoplasia / atrophy of the epidermis, skin appendages, as well as pronounced degeneration of collagen fibers throughout the thickness of the reticular dermis.

Conclusion. Thus, it can be concluded that the clinical and histological signs of morphea at the onset have low specificity. Total assessment of clinical and histological changes in patients at the initial stage of the disease is more informative and can increase the accuracy of diagnosis verification, which will make it possible to start supervising the patient as soon as possible, take the course of the disease under control and exclude the possibility of disabling complications.

Keywords: localized scleroderma, histological assay, clinico-morphological correlation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ограниченная склеродермия – это аутоиммунное заболевание из группы коллагенозов, которое гистологически характеризуется склерозом, фиброзом и атрофией кожи и более глубоких тканей [1]. На сегодняшний день заболевание имеет сравнительно высокую распространенность, которая составляет 27 человек на 1 млн населения с гендерным преобладанием женщин в соотношении 2–4 : 1 [2]. Учитывая неспецифическую клиническую картину заболевания при манифестации, проведение клинко-морфологической корреляции для пациентов с подозрением на морфею наиболее целесообразно. Также известно, что течение заболевания характеризуется преобладанием воспалительного процесса над фиброзным в дебюте, а с его прогрессией сменяется в пользу фиброзного [3, 4]. Так, необходима более детальная характеристика признаков клинической и гистологической картины заболевания, учитывающая динамику течения патологического процесса. Такой подход призван упростить и ускорить постановку диагноза морфеи и приступить к терапии гораздо быстрее, что снизит риск появления осложнений и потери контроля над заболеванием.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставить клинические и гистологические признаки пациентов с ограниченной склеродермией на ранних и поздних стадиях заболевания для улучшения диагностических мероприятий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2020 г. на базе «ЛенОблЦентра» проходили обследование и лечение 40 пациентов с диагнозом «ограниченная склеродермия». Критериями включения являлись клиническая картина (наличие единичных или множественных эритематозных пятен красно-коричневого цвета, иногда с лиловым оттенком, с четкими границами) и патоморфологическое исследование кожи. Всем участникам исследования был проведен сбор данных анамнеза на предмет давности первичной манифестации заболевания, объективный осмотр, затем взятие биопсии с помощью трубчатого ножа (панчера) диаметром 4 мм. Перед выполнением иссечения очаг подвергался асептической обработке и анестезии раствором лидокаина 2%. Затем биоптат фиксировали в 10%-ном растворе формалина на 24 часа и в условиях патоморфологического отделения СПбГПМУ подвергали стандартной проводке. Локусы толщиной 5 мкм подвергались окраске гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону для лучшей визуализации соединительнотканых волокон. Затем была составлена клинико-морфологическая корреляция для сопоставления проявлений заболевания с гистологическими признаками.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди участников исследования было 40 пациентов с ограниченной склеродермией, а именно 36 женщин и 4 мужчины в возрасте от 24 до 44 лет (средний возраст 34 года). На основании полученных анамнестических данных пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 20 пациентов с первичной манифестацией заболевания не ранее 2 месяцев перед обращением в клинику. Вторую группу составили 20 пациентов с большей длительностью заболевания. Таким образом, средняя длительность заболевания в первой группе была 1,7 месяца, а во второй – 1,5 года. Клинические проявления у всех пациентов были представлены единичными или множественными эритематозными пятнами красно-коричневого цвета с лиловым оттенком и четкими границами, диаметром от 2 до 20 см (табл. 1, рис. 1).

У всех пациентов была проведена биопсия кожи из очага поражения, после чего биопсийный материал был проанализирован патоморфологом. На первом этапе был сделан акцент на принадлежность образцов к определенным паттернам воспаления: все гистологические образцы в нашем исследовании соответствовали паттерну «фиброзирующий/склерозирующий дерматит». Все микропрепараты были проанализированы на предмет изменений эпидермиса, дермы (соединительнотканые волокна, инфильтрат), а также придатков кожи. У 21 пациента из 40 (55%) была выявлена сглаженность дермо-эпидермального соединения, атрофия/гипоплазия эпидермиса – у 13/40 (32,5%) пациентов. У всех обследованных был выявлен воспалительный инфильтрат в дерме,

Таблица 1

Клинические проявления у пациентов с ограниченной склеродермией

Table 1

Clinical features in patients with morphea

Признак	Группа 1, N=20	Группа 2, N=20
Локализация на коже туловища	14/20 (70%)	16/20 (80%)
Локализация на коже верхних конечностей	1/20 (5%)	2/20 (10%)
Локализация на коже нижних конечностей	5/20 (25%)	2/20 (10%)
Локализация в области головы и шеи	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Локализация в аногенитальной области	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Наличие пальпируемого уплотнения	2/20 (10%)	20/20 (100%)
Разрешение в центре (окраска цвета слоновой кости)	2/20 (10%)	20/20 (100%)
Отсутствие волосяных фолликулов в очаге	3/20 (15%)	20/20 (100%)
Сглаженность кожи в очаге поражения	5/20 (25%)	20/20 (100%)
Наличие зуда	1/20 (5%)	0/20 (0%)
Наличие шелушения	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Наличие пигментации	6/20 (30%)	17/20 (85%)

представленный лимфоцитами, гистиоцитами и плазмócитами. Оценка интенсивности инфильтрата проводилась полуколичественным методом с подсчетом клеток в поле зрения. Утолщение коллагеновых волокон отмечалось у 25 пациентов (62,5%), их гомогенизация – у 15 (37,5%). У 18 пациентов отмечалась гипоплазия эккринных потовых желез, а также отсутствие волосяных фолликулов в очаге поражения (табл. 2).



А

В

Рис. 1. А – пациент с диагнозом «ограниченная склеродермия», дебют клинических проявлений заболевания. Высыпания представлены эритематозным пятном на коже спины красно-коричневого цвета с четкими границами. В – пациент с диагнозом «ограниченная склеродермия» с длительным анамнезом заболевания. Высыпания представлены эритематозным пятном красно-коричневого цвета на коже груди с пальпируемым уплотнением в центре и видимым «разрешением» очага в центральной части (окраска цвета слоновой кости)

Fig. 1. А – a patient with morphea in the debut of clinical manifestations. The rashes are represented by an erythematous spot on the skin of the back of a cranial brown color with clear borders. В – a patient with localized scleroderma with a long history of the disease. The rashes are represented by an erythematous red-brown spot on the skin of the chest with a palpable seal in the center and a visible "resolution" of the focus in the central part (ivory color)

Таблица 2

Гистологические признаки у пациентов с ограниченной склеродермией

Table 2

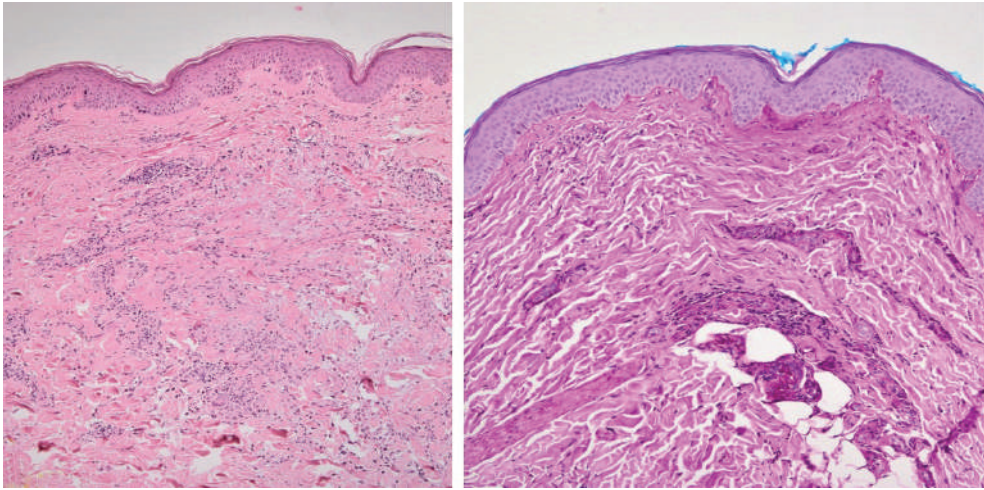
Histologic features in patients with localized scleroderma

Гистологический признак	Группа 1, N=20	Группа 2, N=20
Сглаженность дермо-эпидермального сочленения	2/20 (10%)	19/20 (95%)
Атрофия/гипоплазия эпидермиса	0/20 (0%)	13/20 (65%)
Утолщение коллагеновых волокон	5/20 (25%)	20/20 (100%)
Гомогенизация коллагеновых волокон	3/20 (15%)	12/20 (60%)
Гипоплазия/отсутствие потовых желез	0/20 (5%)	18/20 (90%)
Отсутствие волосяных фолликулов	0/20 (5%)	18/20 (90%)
Высокое расположение придатков кожи	0/20 (0%)	18/20 (100%)
Дермальный инфильтрат из: Лимфоцитов	> 100 клеток 20/20 (100%)	50–100 клеток 7/20 (35%) 25–50 клеток 13/20 (65%)
Гистиоцитов	25–50 клеток 20/20 (100%)	25–50 клеток 20/20 (100%)
Плазмоцитов	<25 клеток 20/20 (70%)	25–50 клеток 6/20 (30%) <25 клеток 14/20 (70%)
Эозинофилов	<25 клеток 2/20 (10%)	Отсутствовали
Меланофагов	Единичные клетки 1/20 (5%)	Единичные клетки 4/20 (20%)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты клинической и гистологической картины участников исследования были сопоставлены между собой. В первой группе у пациентов преобладали следующие клинические признаки: более интенсивная окраска очагов поражения, менее выраженное уплотнение в центральной части очага, более однородная окраска в сравнении с пациентами 2-й группы. В гистологической картине пациентов 1-й группы преобладали более выраженный воспалительный инфильтрат в дерме, расширенные сосуды в ретикулярной и сосочковой дерме в сравнении со 2-й группой. Во второй группе наиболее характерными клиническими признаками являлись наличие «разрешения» очага поражения в центре, пальпируемое уплотнение, отсутствие волосяных фолликулов, пор; гистологически определялись утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон. Сглаженность дермо-эпидермального сочленения, атрофия/гипоплазия эпидермиса, придатков кожи, а также более высокое расположение придатков кожи определялись преимущественно у пациентов второй группы и клинически соответствовали пальпируемому уплотнению, сглаженности кожи, отсутствию волосяных фолликулов в пределах очага поражения (рис. 2).

Ограниченная склеродермия имеет фазность течения. Так, первая фаза заболевания характеризуется преобладанием воспалительных изменений, что прослеживается как клинически, так и гистологически [5, 6]. На основании полученных нами результатов исследования справедливо утверждение о том, что уже в дебюте морфеа у пациентов начинаются и фиброзные изменения тканей, чаще всего они представлены гомогенизацией коллагеновых волокон в сосочковой дерме, фокальным утолщением последних в ретикулярной дерме. Стоит отметить, что нарастание фиброзных изменений происходит быстро и клинически



А

В

Рис. 2. А – микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. На микрофотографии представлена гистологическая картина пациента со склеродермией в дебюте заболевания. В эпидермисе не отмечается патологических изменений, однако в дерме определяется выраженный периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. В ретикулярной дерме отмечается гомогенизация коллагеновых волокон, в ретикулярной дерме отмечаются фокальные утолщения коллагеновых волокон. В – микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. На микрофотографии представлена гистологическая картина пациента с длительным анамнезом морфеа. Отмечается сглаженность дермо-эпидермального сочленения, в дерме – незначительный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковой дерме, а также их деструкция на протяжении ретикулярной дермы.

Fig. 2. А – micrograph, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$. The micrograph shows histological features of a patient with scleroderma at the onset of the disease. There are no pathological changes in the epidermis, but a pronounced perivascular infiltrate of lymphocytes and histiocytes is detected in the dermis. Homogenization of collagen fibers and focal thickening of collagen fibers are noted in the reticular dermis. В – micrograph, hematoxylin and eosin staining, $\times 200$. The micrograph shows histological features of a patient with a long history of morphea. The smoothness of the dermo-epidermal joint is noted, and the dermis has a slight perivascular lymph-histiocytic infiltrate, homogenization of collagen fibers in the papillary dermis, as well as their destruction throughout the reticular dermis

проявляется в виде пальпируемого уплотнения и глянцевої гладкости кожи. При прогрессии заболевания у пациентов отмечаются отсутствие волосяных фолликулов и окраска цвета слоновой кости в очаге поражения; уплотнение кожи усиливается. Гистологически в ретикулярной дерме у пациентов с длительным анамнезом ограниченной склеродермии определяется незначительный воспалительный инфильтрат, представленный лимфоцитами, гистиоцитами и плазмócитами. Последние можно отметить среди клеточного инфильтрата и у пациентов с недавним дебютом морфеа.

Дифференциальную диагностику ограниченной склеродермии в дебюте манифестации можно проводить с кольцевидной гранулемой, мелкобляшечным и крупнобляшечным параспориозом, так как их клиническая картина может быть схожей (эритематозные пятна с лиловым оттенком и более интенсивной окраской по периферии, отсутствие шелушения) [6, 7]. Несмотря на малую специфичность проявлений морфеа при манифестации, гистологическое исследование у пациентов

с ограниченной склеродермией имеет отличительные особенности в сравнении с дифференцируемыми заболеваниями [7]. Так, паттерн воспаления при мелкобляшечном и крупнобляшечном парапсориазе – «поверхностный и глубокий периваскулярный дерматит», в то время как при кольцевидной грануле – «гранулематозная реакция», а при склеродермии – «фиброзирующий/склерозирующий дерматит». Также на основании полученных нами результатов можно сказать, что при подозрении на ограниченную склеродермию необходимо проводить совокупную оценку клинических и гистологических проявлений, так как наличие признаков деструкции соединительной ткани характерно для таких пациентов уже на первых этапах развития заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При постановке диагноза «ограниченная склеродермия» следует обращать внимание на совокупность клинических и гистологических признаков, так как изолированное клиническое или гистологическое исследование не имеет достаточно высокой специфичности, а в ряде случаев может привести к промаху в верификации диагноза. На сегодняшний день изменения соединительнотканых волокон и придатков кожи на фоне выраженного или незначительного воспалительного инфильтрата в дерме являются точкой опоры в формировании диагноза «морфеа». Необходим дальнейший поиск более специфичных признаков для улучшения диагностического алгоритма при подозрении на ограниченную склеродермию.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Nasyrov R.A., Zaitsev V.S., Ibragimov K.U., Sidikov A.A., Skrek S.V. (2014) *Dermatopathology of inflammatory skin diseases*. Tasklent: Geotar, 208 p. (in Russian)
2. Fett N., Werth V.P. (2011) Update on morphea Part 1. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 64, no 2, pp. 217–228.
3. Nasyrov R.A., Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Kolobukhov P.V., Egorova Yu.S., Sidikov A.A. (2015) *Diffuse diseases of the connective tissue: clinic and morphology of the lesions*. Saint-Petersburg: Navoi, 160 p. (in Russian).
4. Zaslavsky D.V., Sidikov A.A., Garyutkina L.V., Sadykov A.I., Chuprov I.N., Kozlova D.V. (2020) New aspects of the pathogenesis of localized scleroderma: practical basis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, vol. 23(4), pp. 227–37. doi: <https://doi.org/10.17816/dv48907>
5. Draznin M. (2018) The "line sign" is a rapid and efficient diagnostic "test" for morphea: clinicopathological study of 73 cases. *Am. J. Dermatopathol.*, vol. 40, no 12, pp. 873–878.
6. Rongioletti F., Ferreli C., Atzori L., et al. (2018) Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol.*, vol. 153(2), pp. 208–215. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9
7. Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O., et al. (2018) Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol.*, vol. 45(7), pp. 755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

Подана/Submitted: 29.11.2021

Принята/Accepted: 17.12.2021

Контакты/Contacts: venerology@gmail.com